

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Modelação e simulação de base fisiológica
da farmacocinética de fármacos na
população idosa**

O caso das benzodiazepinas usadas como indutores do sono

Irina Raquel Ferreira Palma

Trabalho de Campo orientado pelo Professor Doutor Nuno Miguel Elvas
Neves da Silva, Professor Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Modelação e simulação de base fisiológica
da farmacocinética de fármacos na
população idosa**

O caso das benzodiazepinas usadas como indutores do sono

Irina Raquel Ferreira Palma

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Trabalho de Campo orientado pelo Professor Doutor Nuno Miguel Elvas
Neves da Silva, Professor Auxiliar

2023

Resumo

Atualmente o envelhecimento populacional é uma realidade que se estende à maioria dos países desenvolvidos.

Por um lado, este é um claro sinal de evolução social, pois o aumento do índice de envelhecimento tem subjacente uma maior esperança média de vida, que é devida ao desenvolvimento do conhecimento científico, aos avanços tecnológicos, ao crescimento económico e à promoção das políticas públicas.

No entanto, o envelhecimento populacional tem um forte impacto a nível individual. Depois dos 30 anos, idade em que normalmente se atinge o pico da maior parte das funções biológicas, começa-se a perceber um certo declínio relacionado com a idade que pode ser decorrente de aspetos que não se controlam (como a perda de capacidade de adaptação do nosso organismo em situações de stress) ou de aspetos que podem ser modificados pelo próprio indivíduo (como o estilo de vida, alimentação e meio ambiente).

Estas alterações fisiológicas vão ter implicações na farmacodinâmica e na farmacocinética de alguns fármacos.

Há muitos fármacos que podem ter uma relação benefício/risco positiva para jovens adultos, mas não permanecem desta forma quando se fala da população idosa. E muitos destes fármacos passam mesmo a ser inadequados para a população geriátrica ou, se usados, deve-se ter especial cautela.

Uma classe farmacológica que se encontra incluída nesta descrição são as benzodiazepinas, muitas vezes prescritas aos idosos. Um exemplo desta classe farmacológica é o Midazolam que, sendo muito lipofílico, e tendo em conta as alterações fisiológicas nos idosos, é potencialmente inapropriado para esta população.

Neste trabalho pretendemos verificar se a dose recomendada de Midazolam preconizada para indução do sono num adulto deveria ser mantida num idoso ou, como suspeitamos, diminuída.

Palavras-chave: Farmacocinética; Idoso; Benzodiazepinas; Midazolam; Modulação

Abstract

Currently, the increase in number and percentage of older population is a reality that extends to most developed countries.

On the one hand, this is a clear sign of social evolution, as the increase in the aging rate has an underlying higher average life expectancy, which is due to the development of scientific knowledge, technological advances, economic growth, and the promotion of public policies.

However, the increase of older population has a strong impact at the individual level. After the age of 30, the age at which the peak of most biological functions is usually reached, some age-related decline begins to be noticed, which may be due to aspects that are not controlled (such as loss of adaptability of our body in stressful situations) or aspects that can be modified by the individual (such as lifestyle, food and environment).

These physiological changes will have implications for the pharmacodynamics and pharmacokinetics of some drugs.

There are many drugs that can have a positive benefit/risk ratio for young adults, but do not remain like that when we're talking about the elderly population. And many of these drugs even become unsuitable for the geriatric population or, if used, special caution must be exercised.

A pharmacological class that is included in this description are the benzodiazepines, often prescribed to the elderly. An example of this pharmacological class is Midazolam which, being very lipophilic, and considering the physiological changes in the elderly, is potentially inappropriate for this population.

In this work we intend to verify if the recommended dose of Midazolam for inducing sleep in an adult should be maintained in an elderly person or, as we suspect, reduced.

Keywords: Pharmacokinetics; Elderly; Benzodiazepines; Midazolam; Modulation

Agradecimentos

Ao longo do meu percurso contei com importantes apoios e incentivos sem os quais não teria sido possível a concretização desta tese. Manifesto, assim, o meu agradecimento às pessoas que, diretamente ou indiretamente, contribuíram para a mesma.

Aos meus colegas e amigos, obrigada por toda a compreensão, pelo apoio que me deram e por estarem presentes quando mais precisei de vocês. Tornaram este caminho um pouco menos difícil.

À minha família, principalmente aos meus pais, gostaria de agradecer pela oportunidade que me proporcionaram em frequentar o ensino superior e por serem o porto de abrigo onde busquei conforto sempre que as coisas não correram tão bem.

E por fim, mas não menos importante, gostaria de agradecer ao meu professor orientador, Professor Doutor Nuno Elvas Silva, pela atenção e paciência tida para comigo ao longo deste desafio.

Abreviaturas

AUC – Área sob a curva de concentração plasmática

B:P - Razão entre a concentração de fármaco no sangue e no plasma

C_{max} – Concentração máxima

CYP3A4 – Citocromo P450 3A4

F_u - Fração livre no plasma

F_u^{plasma} - fração livre no plasma

F_x^{organ} - fração de volume de água, lípidos ou proteína no órgão

GFR – Taxa de filtração glomerular

K_{cat} - Número de renovação

K_{lipid} - Coeficiente de partição lípido/água

K_M – Constante de Michaelis-Menten

K_{organ} – Coeficiente de partição órgão/plasma

K_{protein} - Coeficiente de partição proteína/água

LogP – Logarítmo do coeficiente de partição

MW - Peso molecular

P_{bc, pls} - Permeabilidade plasma-sangue

PBPK – Modelo farmacocinético de Base Fisiológico

pH – Potencial de hidrogénio

P_{intest} - Permeabilidade intestinal

pK_a – Constante de dissociação

P_{pls, bc} - Permeabilidade sangue-plasma

RCM – Resumo das Características do Medicamento

T_{1/2} – Tempo de semivida

T_{max} – Tempo em que é atingida a Concentração máxima

UGT1A4 – UDP-glucuronosiltransferase 1-4

Índice:

1	Introdução	8
1.1	Conceitos básicos de farmacologia e farmacocinética.....	8
1.1.1	Mecanismo de ação dos fármacos.....	10
1.1.2	Passagem de fármacos pelas barreiras biológicas.....	11
	<i>Lipossolubilidade</i>	11
	<i>Grau de ionização</i>	11
	<i>Tamanho e forma da molécula</i>	12
1.1.3	Absorção	12
1.1.4	Distribuição.....	12
1.1.5	Biotransformação.....	13
1.1.6	Excreção.....	13
1.2	Envelhecimento populacional	14
1.2.1	O panorama português	14
1.3	Terapêutica medicamentosa em geriatria.....	16
1.3.1	Introdução	16
1.3.2	Características fisiológicas do envelhecimento	16
1.3.3	Alterações farmacocinéticas e consequências na terapêutica	18
1.3.4	Alterações farmacodinâmicas e consequências terapêuticas	19
1.3.5	Situações patológicas mais comuns em idade geriátrica e fármacos mais utilizados	19
1.4	Modelação farmacocinética de base fisiológica (PBPK).....	20
1.4.1	Princípios dos modelos PBPK	20
1.4.2	Software de modelação computacional: PK-Sim®	21
2	Objetivos.....	24
3	Materiais e métodos	25
3.1	Seleção da benzodiazepina a estudar	25
3.2	Revisão da literatura.....	25
3.3	Análise <i>in Silico</i> da benzodiazepina selecionada.....	26
4	Resultados experimentais e discussão	28
4.1	Seleção das benzodiazepinas a estudar	28
4.2	Revisão da literatura - Midazolam.....	30
4.2.1.1	Propriedades farmacodinâmicas	30
4.2.1.2	Propriedades farmacocinéticas.....	30
4.2.1.3	Midazolam em populações especiais – Idosos.....	32
4.3	Modelo PBPK do midazolam	32
4.3.1	Simulação 1 - Seleção da população.....	32
4.3.2	Simulação 1 - Definição das características físico-químicas e farmacocinéticas do composto selecionado	35
4.3.3	Simulação 1 - Definição da formulação e do protocolo de administração do composto	39
4.3.4	Simulação 1 – Execução da simulação	40
4.3.5	Simulação 2 - Seleção da população.....	41
4.3.6	Simulação 2 - Definição das características físico-químicas e farmacocinéticas do composto selecionado	42
4.3.7	Simulação 2 - Definição da formulação e do protocolo de administração do composto	42
4.3.8	Simulação 2 - Execução da simulação.....	43
4.3.9	Simulação 3 - Seleção da população.....	44

4.3.10	Simulação 3 - Definição das características físico-químicas e farmacocinéticas do composto selecionado	47
4.3.11	Simulação 3 - Definição da formulação e do protocolo de administração do composto	47
4.3.12	Simulação 3 - Execução da simulação	47
4.3.13	Comparação da Simulação 2 com a Simulação 3	48
5	Conclusões	50
	Referências Bibliográficas	51

Índice de Figuras:

Figura 1.	Curva dose-resposta hipotética (5)	10
Figura 2.	Pirâmide etária, Portugal, 2018 (estimativas) e 2080 (projeções, por cenários) (15)	15
Figura 3.	Criação do indivíduo "Adulto" no software PK-Sim®	34
Figura 4.	Criação da população "Adultos" no software PK-Sim®	34
Figura 5.	Estrutura química do Midazolam (32)	35
Figura 6.	Molécula de midazolam na forma ionizada e não-ionizada (46)	38
Figura 7.	Criação da formulação "Solução injetável" no software PK-Sim®	39
Figura 8.	Criação do protocolo de administração "Injeção Intravenosa de 0,075 mg/kg" no software PK-Sim®	39
Figura 9.	Execução da "Simulação 1 - Adultos - Injeção intravenosa de 0,075 mg/kg" no software PK-Sim®	40
Figura 10.	Comparação dos resultados da Simulação 1 com os dados descritos na literatura, no software PK-Sim®	41
Figura 11.	Criação da formulação "Comprimidos revestidos" no software PK-Sim®	42
Figura 12.	Criação do protocolo de administração "1 comprimido de 15 mg" no software PK-Sim®	43
Figura 13.	Execução da "Simulação 2 - Adultos – 1 comprimido de 15mg" no software PK-Sim®	43
Figura 14.	Comparação dos resultados da Simulação 2 com os dados encontrados na literatura, no software PK-Sim®	44
Figura 15.	Criação do indivíduo "Idoso" no software PK-Sim®	46
Figura 16.	Criação da população "Idosos" no software PK-Sim®	46
Figura 17.	Execução da "Simulação 3 - Idosos - 1 comprimido de 15mg" no software PK-Sim®	47
Figura 18.	Execução da Comparação entre a Simulação 2 e a Simulação 3 no software PK-Sim®	48

Índice de Tabelas:

Tabela 1.	Alterações fisiológicas relativas ao envelhecimento (6)	17
Tabela 2.	LogP das várias benzodiazepinas com indicação para tratamento da insónia a curto prazo	29
Tabela 3.	Características demográficas utilizadas na Simulação 1	32
Tabela 4.	características físico-químicas e farmacocinéticas do midazolam	36
Tabela 5.	Características demográficas utilizadas na Simulação 3	45
Tabela 6.	Parâmetros farmacocinéticos obtidos nas Simulações 2 e 3	48

1 Introdução

1.1 Conceitos básicos de farmacologia e farmacocinética

A farmacologia é o estudo do mecanismo de ação de um fármaco e de como o organismo responde a este. Associada à a farmacologia estão duas áreas científicas, a farmacocinética e a farmacodinâmica. (1)

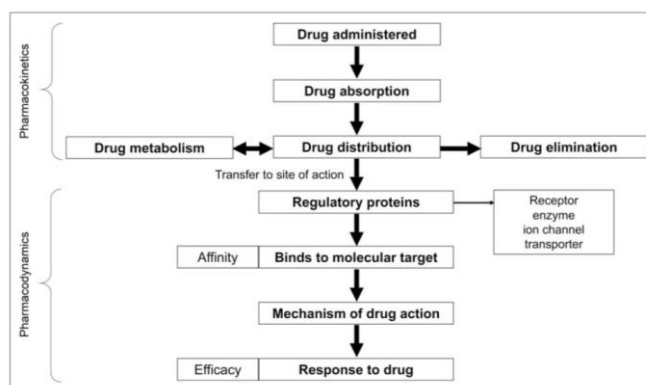


Figura 1. Representação esquemática da relação entre farmacocinética e farmacodinâmica (2)

A farmacocinética é o estudo do movimento que o fármaco faz no organismo desde que é administrado até que é eliminado. (3)

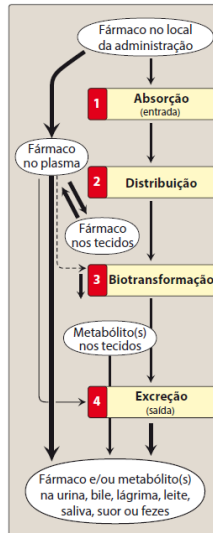


Figura 2. Representação esquemática da farmacocinética de um fármaco (4)

A farmacodinâmica consiste no estudo dos efeitos bioquímicos, fisiológicos e moleculares decorrentes da resposta do organismo a uma concentração do fármaco no local de ação e da sua interação com o recetor. (3,5)

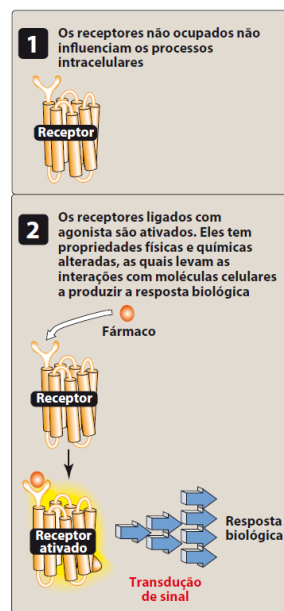


Figura 3. Reconhecimento de um fármaco pelo recetor (4)

1.1.1 Mecanismo de ação dos fármacos

Os fármacos são substâncias químicas capazes de alterar um processo fisiológico quando introduzidas no nosso organismo, para que possam exercer o seu efeito terapêutico. (2)

Os fármacos têm de atingir o seu local de ação a partir da corrente sistêmica, sendo que a distribuição nos locais de ação é um processo cinético que depende das características físico-químicas dos próprios fármacos. (6)

Assim, dependendo destas, os fármacos poderão exercer o seu efeito a nível extracelular, na membrana celular, ou a nível intracelular, ligando-se a macromoléculas biológicas designadas por recetores e formando um complexo fármaco-recetor que medeia a resposta farmacológica. Há ainda fármacos que atuam sem se ligarem a estes recetores, reagindo quimicamente com outros constituintes orgânicos. (2,6)

O efeito/resposta de um fármaco é influenciado pela concentração do mesmo no seu local de ação. No entanto, a relação entre a dose e a resposta do fármaco não é normalmente diretamente proporcional, mas sim uma curva de dose-resposta tipicamente não linear (forma sigmoide). (6)

Neste tipo de curvas é comum se usar uma escala logarítmica no eixo das abcissas, que representa a dose do fármaco, e uma escala linear no eixo das ordenadas, que representa a resposta medida a um determinado tempo. (2)

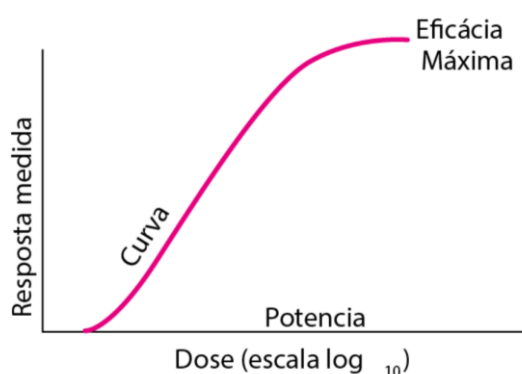


Figura 1. Curva dose-resposta hipotética (5)

Para caracterizar a farmacocinética dos fármacos recorre-se à caracterização da curva de concentração obtida numa matriz biológica (plasma, soro, sangue) versus tempo, e estimam-se parâmetros farmacocinéticos a partir desta, como (6):

- Concentração máxima;
- Área sob a curva;
- Biodisponibilidade;
- Depuração plasmática (*Clearance* plasmática);
- Volume aparente de distribuição;
- Tempo de semivida de eliminação.

1.1.2 Passagem de fármacos pelas barreiras biológicas

Para atingir o seu local de ação, o fármaco terá de passar através das membranas celulares. Existem 3 propriedades principais que determinam esta passagem (7):

- Lipossolubilidade relativa da forma neutra e ionizada;
- Grau de ionização;
- Tamanho e forma da molécula;

Lipossolubilidade

A lipossolubilidade é a propriedade que se refere à capacidade de uma substância se solubilizar preferencialmente em meio lipídico. Quanto maior for essa solubilidade, mais facilmente o fármaco atravessa as barreiras fisiológicas, devido às características estruturais das mesmas. Assim, as moléculas lipossolúveis difundem-se através das membranas biológicas por processo passivo, passando do local de concentração mais elevada para o de concentração mais baixa. (7)

Grau de ionização

Uma vez que as membranas biológicas tendem preferencialmente a permear substâncias lipofílicas, e visto que os fármacos na sua forma não ionizada são mais lipofílicos, então os fármacos não ionizados atravessam mais facilmente através das

membranas (através de difusão passiva). O grau de ionização do fármaco depende do pH do meio onde se encontra. (8)

Tamanho e forma da molécula

Apenas moléculas pequenas (dimensões inferiores a 100 daltons) conseguem atravessar as membranas biológicas pelos seus poros, através de difusão passiva. (6)

1.1.3 Absorção

O processo de absorção de fármacos caracteriza-se pela transferência de um fármaco do seu local de administração para a corrente sanguínea. Esta é condicionada por alguns fatores, como por exemplo (4):

- características físico-químicas do fármaco;
- via de administração
- fluxo sanguíneo no local de absorção;
- área disponível para absorção

À fração da dose administrada com ação sistémica denomina-se de biodisponibilidade. (4)

1.1.4 Distribuição

O processo de distribuição caracteriza-se pela transferência do fármaco da corrente sistémica para os tecidos e o seu retorno à corrente sistémica, segundo um perfil de distribuição que reflete as suas propriedades físico-químicas e fatores fisiológicos. (9)

A distribuição é condicionada pelo débito cardíaco, fluxo sanguíneo regional, permeabilidade capilar, volume do tecido, grau de ligação às proteínas plasmáticas e ainda pela lipofilicidade do fármaco. (4,6,9)

Os órgãos com melhor perfusão são o coração, rins, cérebro e fígado, sendo estes os órgãos que poderão receber um maior teor de fármaco a partir da corrente sistémica. Para os restantes órgãos, caracterizados como órgãos de menor perfusão (músculos esqueléticos, tecido adiposo, pele e maioria das vísceras) a distribuição é lenta, podendo

ser necessários minutos ou horas para que o estado estacionário de distribuição se atinja nestes órgãos. (4,6)

Há fármacos que se podem acumular em alguns tecidos, independentemente do equilíbrio que seria de esperar em função das suas propriedades. Estes tecidos constituem um depósito do fármaco, que prolonga o seu efeito, à medida que o fármaco se liberta (à medida que as concentrações plasmáticas se reduzem) e atinge a corrente sanguínea e os locais de ação, mantendo o seu efeito farmacológico. (6)

1.1.5 Biotransformação

A biotransformação ou metabolismo de um fármaco tem como fim facilitar a sua eliminação. Mas nem sempre ocorre a sua inativação. Exemplo disso são os fármacos pró-fármacos, que são substâncias químicas inativas do ponto de vista farmacológico, mas que após biotransformação geram um metabolito ativo. (10,11)

As reações de biotransformação podem ser classificadas de fase I e de fase II. Nas reações de fase I os compostos são transformados em substâncias mais polares (mais hidrossolúveis) que são excretadas mais facilmente. As reações de fase II são as de síntese ou conjugação e pressupõem a ligação do fármaco a substâncias endógenas. (4)

O sistema enzimático microsomal hepático é o responsável pela maioria dos processos de biotransformação. Há ainda outros tecidos com capacidades metabólicas, como os rins, pulmões, plasma e o trato gastrointestinal. (6)

1.1.6 Excreção

A eliminação dos fármacos do organismo processa-se na forma intacta ou depois de terem sido modificados quimicamente. (6)

Os principais órgãos de excreção, exceto os pulmões, excretam mais facilmente as hidrossolúveis, logo os fármacos lipossolúveis requerem um metabolismo prévio, a substâncias mais polares. A maioria dos fármacos é eliminada pelos rins na urina. Se estivermos a falar de substâncias voláteis, a eliminação pulmonar é a principal via de eliminação. (4)

As substâncias eliminadas pelas fezes correspondem geralmente à fração de fármaco não absorvido, quando administrado por via oral e, aos metabolitos eliminados pela bÍlis, que não sofreram reabsorção intestinal.

A excreção de medicamentos pelo leite materno, apesar de ocorrer numa menor escala, é importante porque o lactente, ao ingeri-lo, fica sujeito à ação farmacológica, que lhe pode ser prejudicial. (12)

1.2 Envelhecimento populacional

Desde o ano de 1950 que se notou, a nível mundial, um aumento substancial na expectativa de vida da população. Este aumento da longevidade associado ao declínio da fertilidade estará a originar um marcado envelhecimento da população. (13)

Este envelhecimento populacional poderá considerar-se, assim, uma das transformações sociais mais significativas do século XXI, e acarreta implicações a vários níveis na nossa sociedade. (13)

Em todo o mundo, a população com 60 anos ou mais está a crescer mais rapidamente (está a crescer a uma taxa de cerca de 3% ao ano) do que todos os grupos etários mais jovens. (13)

No entanto, isto é algo que se nota principalmente nos países desenvolvidos, como é o caso dos países pertencentes à Europa (em 2020, a Europa tinha a maior percentagem de população com 65 anos ou mais, cerca de 20,6%). (14)

Estima-se que até 2050 todas as regiões do mundo, exceto África, terão quase um quarto ou mais das respetivas populações com mais de 60 anos. (13)

1.2.1 O panorama português

De acordo com estatísticas realizadas a dia 1 de janeiro de 2020, chegou-se à conclusão de que, nos estados-membros da União Europeia, Portugal era o 4º país com a maior percentagem de idosos (65 anos ou mais) na população total (22,1%), precedido pela Itália, Grécia e Finlândia. (13,14)

Figura 12 - Pirâmide etária, Portugal, 2018 (estimativas) e 2080 (projeções, por cenários)

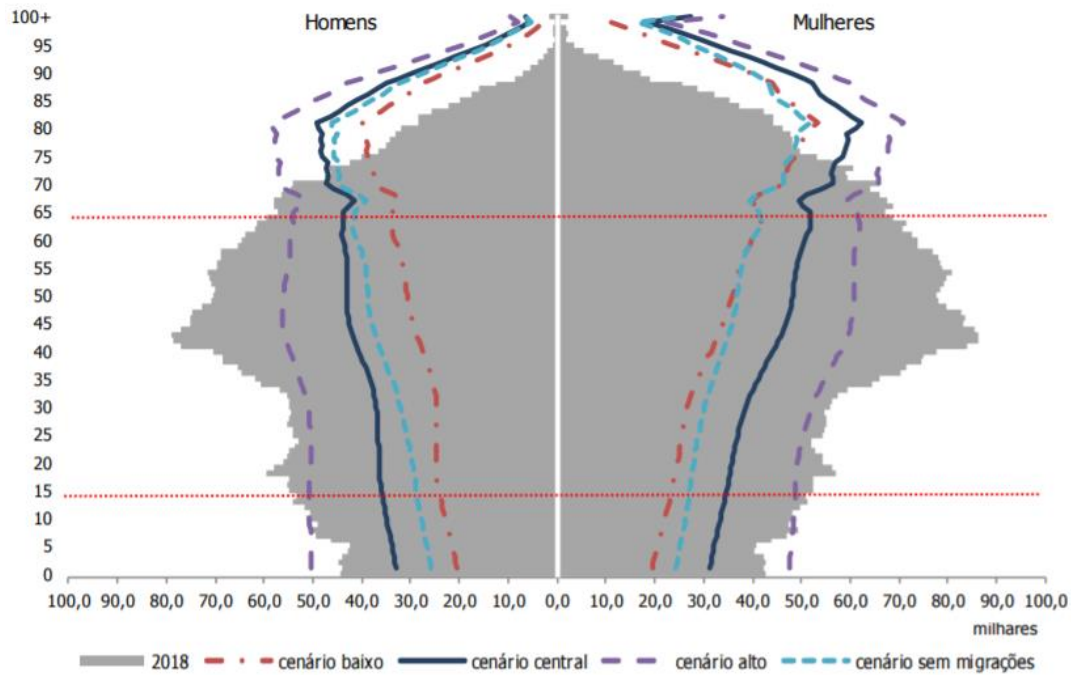


Figura 2. Pirâmide etária, Portugal, 2018 (estimativas) e 2080 (projeções, por cenários) (15)

Através da sobreposição das pirâmides etárias referentes a 2018 e às projeções para 2080, é facilmente observável o envelhecimento demográfico. Isto constata-se através do estreitamento da base da pirâmide, enquanto o seu topo se alarga, o que corresponde a um aumento da população idosa. (15)

Em 2080, o número de pessoas com 65 anos ou mais pode subir de 2 244 225 (valor referente a 2018) para 3 026 037 (num cenário de projeção central), o que se vai repercutir no índice de envelhecimento (número de idosos por cada 100 jovens), que pensa-se que aumentará de 159,4 (valor referente a 2018) para 300 (mais uma vez, num cenário de projeção central). (15)

1.3 Terapêutica medicamentosa em geriatria

1.3.1 Introdução

Os idosos constituem o grupo etário que mais medicamentos toma, dado que é o que maior número de patologias possui. O facto de, nesta faixa etária, a idade cronológica e a fisiológica poderem diferir, faz com que as respostas à terapêutica farmacológica neste grupo sejam heterogêneas e não previsíveis, o que explica a dificuldade de intervenção neste grupo. (6)

1.3.2 Características fisiológicas do envelhecimento

Há características fisiológicas do envelhecimento, nomeadamente alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, que predispõem o idoso ao aparecimento de problemas e que podem condicionar alterações de resposta aos fármacos.

Composição corporal

Com o envelhecimento, há uma grande redução da percentagem de água corporal total, volume do fluido extracorporal e fluído plasmático. Esta situação é ainda agravada pela menor sensação de sede experienciada pelo idoso, tornando-o mais vulnerável à desidratação aguda e às reações adversas dos fármacos, pela alteração do volume de distribuição dos fármacos hidrossolúveis. (16)

Com o passar do tempo, os tecidos adiposos aumentam entre 14 a 48% (dependendo se é homem ou mulher) relativamente ao peso corporal enquanto que há ainda redução das massas musculares. (6)

Tabela 1. Alterações fisiológicas relativas ao envelhecimento (6)

Sistema	Alterações fisiológicas
Cardiovascular	<p>Diminuição do débito cardíaco</p> <p>Diminuição da perfusão de alguns órgãos</p> <p>Diminuição da sensibilidade dos barorreceptores e termorreceptores</p>
Nervoso Central	<p>Perdas de neurónios que conduzem a perdas cognitivas e de memória e à depressão</p>
Endócrino	<p>Redução da massa óssea</p> <p>Atrofia da glândula tiróide, podendo ocorrer hipotiroidismo e sintomatologia associada</p> <p>Diminuição da sensibilidade das células pancreáticas à glucose</p>
Gastrointestinal	<p>Alterações na dentição, diminuição na produção de saliva, perda de sabor</p> <p>Diminuição no mecanismo de transporte do cálcio e do ferro, e da absorção da vitamina B12</p> <p>Aumento do pH gástrico, atraso no esvaziamento gástrico, redução da motilidade intestinal e redução da área de absorção das mucosas</p> <p>Obstipação crónica</p>
Genitourinário	<p>Atrofia da vagina (na mulher)</p> <p>Hipertrofia da próstata</p> <p>Incontinência</p>
Renal	<p>Decréscimo do número total de glomérulos</p> <p>Decréscimo do fluxo sanguíneo renal</p>
Respiratório	<p>Diminuição da eficiência das trocas gasosas e do volume respiratório</p>

Imunitário	A debilitação progressiva do sistema imunitário é um dos fatores para a suscetibilidade dos idosos às infecções e cancro
Esquelético	Perda da massa óssea

1.3.3 Alterações farmacocinéticas e consequências na terapêutica

Absorção

A absorção pode estar alterada por vários fatores (4,16):

- Aumento do pH gástrico
- Diminuição da velocidade de esvaziamento gástrico
- Diminuição da motilidade gástrica e intestinal
- Redução da superfície de absorção
- Redução do efeito de 1ª passagem

A absorção também pode estar alterada por patologias gastrointestinais.

Distribuição

Como o peso corporal diminui e a percentagem de tecido adiposo aumenta, o volume de distribuição de fármacos lipossolúveis aumenta, resultando numa maior duração de ação destes fármacos. (4)

A redução dos níveis de albumina faz com que os fármacos que se ligam predominantemente à albumina apresentem uma fração livre mais elevada e uma ação mais acentuada. (6)

Também poderá haver um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica. (16)

Metabolismo

O idoso, de modo geral, apresenta uma capacidade menor de metabolizar os fármacos devido a fatores como fluxo sanguíneo hepático menor, redução da massa hepática e diminuição do metabolismo de 1ª passagem. (6)

Excreção

A função renal começa a reduzir com o passar do tempo, o que afeta a eliminação dos fármacos. (12)

1.3.4 Alterações farmacodinâmicas e consequências terapêuticas

Relativamente às alterações farmacodinâmicas são sugeridos quatro mecanismos explicativos destas mudanças (17):

- alteração do número de recetores;
- alteração na afinidade dos recetores;
- alterações ao nível da transdução do sinal;
- enfraquecimento dos mecanismos de homeostasia devido à idade.

1.3.5 Situações patológicas mais comuns em idade geriátrica e fármacos mais utilizados

O uso de múltiplos medicamentos constitui, nos nossos dias, um verdadeiro desafio para a profissão Farmacêutica.

A polimedicação é um problema, particularmente na população idosa, com 65 anos ou mais de idade. As patologias crónicas associadas ao envelhecimento, como por exemplo a hipertensão arterial, a diabetes mellitus, a dislipidemia, patologia degenerativa osteoarticular, a doença pulmonar obstrutiva crónica, a fibrilação auricular e a demência potenciam a polimedicação, com conseqüente aumento do risco de efeitos adversos, interações medicamentosas e hospitalização. (18)

Outro problema bastante frequente nos idosos é a insónia/sonolência diurna excessiva, que se deve a vários fatores tais como alterações fisiológicas, condições ambientais e doenças crónicas, e que leva ao uso de medicação hipnótica/sedativa. (19)

Para o tratamento farmacológico da insónia podem ser utilizados vários tipos de fármacos: as benzodiazepinas, os barbitúricos (atualmente não utilizados devido ao seu alto nível de toxicidade, à sua interação com outros fármacos e ao seu elevado risco de desenvolver tolerância e dependência.), os hipnóticos não benzodiazepínicos, os antidepressivos, os antipsicóticos, entre outros. (20)

As benzodiazepinas foram, sem dúvida, os hipnóticos mais longamente utilizados a partir da década de 60. Atualmente dá-se preferência a um novo grupo de hipnóticos, os hipnóticos não benzodiazepínicos (como é o caso do zolpidem) pois o seu efeito é mais direcionado para o sono e possui menos efeitos adversos, mas as benzodiazepinas continuam a ser utilizadas em larga escala. (20)

1.4 Modelação farmacocinética de base fisiológica (PBPK)

1.4.1 Princípios dos modelos PBPK

A ideia conceptual que assiste os modelos de base fisiológica (PBPK) é dividir o organismo em compartimentos fisiológicos (que representam órgãos ou tecidos relevantes), conectados pelo fluxo sanguíneo (sangue arterial e venoso), e estabelecer uma equação de balanço de massa para cada compartimento descrevendo o destino da substância dentro desse compartimento. Os órgãos são ainda subdivididos em vários subcompartimentos que descrevem essencialmente o espaço vascular dividido em plasma e células sanguíneas (vermelhas), bem como o espaço avascular dividido em espaço intersticial e celular.

Para a simulação de todo o corpo, todas as equações de balanço de massa são combinadas em um sistema de equações diferenciais interdependentes.

Ao realizar uma simulação, este sistema de equações diferenciais dependentes do tempo é resolvido numericamente. Os resultados de tais simulações dos modelos PBPK são

gráficos de concentração do composto em função do tempo nos vários compartimentos explicitamente descritos nas equações.

1.4.2 Software de modelação computacional: PK-Sim®

Absorção

Substâncias que não sejam administradas por via intravenosa precisam ser absorvidas antes de serem disponibilizadas na circulação sistémica. A via de administração mais comum é a via oral. Assim, fatores como esvaziamento gástrico e tempo de trânsito intestinal, estabilidade e solubilidade de uma substância ou formulação, bem como a permeabilidade através da parede intestinal com base nos processos de transporte passivo e ativo são importantes para a fração de uma substância que é absorvida na circulação sistémica. A permeabilidade intestinal específica é calculada no PK-Sim® a partir da lipofilicidade e do peso molecular efetivo dos fármacos. (21)

A biodisponibilidade é ainda determinada pela potencial metabolização de primeira passagem.

Distribuição

Coeficientes de partição órgão/plasma

Os coeficientes de partição órgão/plasma (K_{organ}) baseiam-se no conceito de coeficientes de partição entre os constituintes teciduais de ligação do fármaco e a água e podem ser obtidos a partir de diferentes métodos disponíveis no PK-Sim®. No trabalho desenvolvido usou-se o modelo Standard, representado pela equação seguinte (21):

$$K_{organ} = \left(F_{water}^{organ} + K_{lipid} F_{lipid}^{organ} + K_{protein} F_{protein}^{organ} \right) \cdot f_u^{plasma}$$

Equação 1. Equação do coeficiente de partição órgão/plasma no modelo Standard do PK-Sim® (21)

onde:

F_x^{organ} = fração de volume de água, lípidos ou proteína no órgão

K_{lipid} = Coeficiente de partição lípido/água

$K_{protein}$ = Coeficiente de partição proteína/água

F_u^{plasma} = fração livre no plasma

Método de cálculo da permeabilidade celular

As taxas de permeação através das membranas celulares (barreira celular intersticial) dependem dos produtos da área de superfície de permeabilidade ($P \times SA$) de cada órgão. Os valores de permeabilidade (a parte dos produtos $P \times SA$ que é dependente da substância) são proporcionais à permeabilidade de uma bicamada fosfolipídica para a substância simulada. Eles são calculados a partir dos dados físico-químicos do composto usados na simulação. (21)

Metabolismo e Excreção

A maioria das substâncias é metabolizada por enzimas no organismo. Os produtos desse metabolismo são referidos como metabolitos, que muitas vezes não são considerados. No entanto, os metabolitos também podem constituir a forma farmacologicamente ativa da substância ou ser responsáveis por efeitos secundários. (21)

Geralmente, o fígado é considerado o órgão mais relevante para a biotransformação. No entanto, a maioria das enzimas que fazem parte do metabolismo dos fármacos também são expressas em vários outros órgãos. Juntamente com a depuração de primeira passagem no fígado, a depuração da mucosa na parede intestinal também influencia a biodisponibilidade de uma substância. Para o desenvolvimento do modelo,

considerou-se para a depuração renal apenas a filtração glomerular, determinada como $Cl_{renal} = GFR \times f_u$, onde GFR representa a Taxa de Filtração Glomerular e f_u representa a fração livre de midazolam no plasma. (21)

Posteriormente, os compostos e seus metabolitos são geralmente removidos do corpo por meio de processos de excreção ou eliminação. As duas vias de excreção mais proeminentes são por via renal e via excreção biliar para o intestino e posteriormente para as fezes. (21)

2 Objetivos

Um farmacêutico comunitário depara-se diariamente com receitas médicas com prescrição de benzodiazepinas para indução do sono, principalmente nos idosos, onde a posologia descrita é semelhante à de uma população adulta, apesar de a dose recomendada para esta população ser metade da dose padrão. Mesmo quando assim não é, sabemos que os utentes adotam muitas vezes uma má conduta e autodidaticamente aumentam a dose do medicamento, por crerem que assim irão obter resultados mais positivos para o seu problema.

Este trabalho de campo no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas tem por objetivo avaliar a suscetibilidade dos idosos aos efeitos dos fármacos pertencentes à classe das benzodiazepinas, com foco naquelas que são mais utilizadas pela população geriátrica para indução do sono, recorrendo a um modelo PBPK.

3 Materiais e métodos

Tendo como ponto de partida a hipótese colocada anteriormente, seguem-se as tarefas que foram realizadas com a finalidade de alcançar o objetivo deste trabalho.

3.1 Seleção da benzodiazepina a estudar

A primeira tarefa passou pela seleção da benzodiazepina a estudar. Para isso, recorreu-se à Norma Clínica da Direção-Geral da Saúde para “Tratamento Sintomático da Ansiedade e Insónia com Benzodiazepinas e Fármacos Análogos” para obter a informação acerca de quais as benzodiazepinas com indicação no tratamento a curto prazo da insónia.

Posteriormente, e tendo em conta os aspetos teóricos mencionados anteriormente relativos às alterações fisiológicas aquando do envelhecimento, foi escolhida a benzodiazepina mais lipofílica, acreditando-se que seria a que teria mais impacto na população geriátrica.

3.2 Revisão da literatura

Numa fase seguinte foi necessário fazer uma revisão da literatura disponível acerca da benzodiazepina escolhida, de forma a recolher informações acerca das suas propriedades físicas e químicas, necessárias para desenvolver o modelo PBPK. A maioria dos dados foram retirados do Resumo das Características do Medicamento do Dormicum, disponível no Infomed, a base de dados do Infarmed que contém informação relativa aos medicamentos de uso humano e dos websites Pubchem e Drugbank.

3.3 Análise *in Silico* da benzodiazepina selecionada

A última tarefa consistiu no desenvolvimento do modelo PBPK *in silico* com o objetivo de realizar uma previsão do perfil farmacocinético e do tempo de semivida de eliminação do fármaco selecionado. Esta análise tinha por objetivo perceber se a dose habitual de midazolam recomendada para a população adulta (18-59 anos) seria potencialmente inapropriada para uma população idosa (maiores de 60 anos). O modelo PBPK *in silico* foi desenvolvido com recurso ao software computacional PK-Sim® na versão 10.0.257.

Com base nas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas do midazolam descritas na literatura (peso molecular, LogP, solubilidade, pKa, fração livre) desenvolveu-se um modelo PBPK inicial.

Com base neste modelo simulou-se o perfil farmacocinético do midazolam numa população adulta (por haverem mais dados disponíveis) após administração por via intravenosa (pois por esta via não há a fase da absorção, tornando-se mais fácil ajustar os parâmetros da distribuição e eliminação do modelo). Para isso, seguiu-se os seguintes passos:

1. Seleção de uma população (população adulta)
2. Definição das características físico-químicas e farmacocinéticas do composto selecionado;
3. Definição do protocolo de administração do composto (administração intravenosa);
4. Execução da simulação.

Com base num perfil plasmático observado para o midazolam (22) foi necessário proceder ao ajustamento dos parâmetros do modelo considerados como sensíveis.

Depois do ajustamento dos parâmetros do modelo, executou-se uma simulação do perfil farmacocinético do midazolam numa população adulta após administração por via oral,

sob a forma de comprimidos revestidos. Esta simulação serviu como simulação de referência para a comparação com a população geriátrica. Para tal foram seguidos os seguintes passos:

1. Seleção de uma população (população adulta)
2. Definição das características físico-químicas e farmacocinéticas do composto selecionado;
3. Definição do protocolo de administração do composto (administração oral – comprimidos revestidos);
4. Execução da simulação.

A simulação do perfil farmacocinético do midazolam numa população idosa após administração por via oral, sob a forma de comprimidos revestidos foi posteriormente executada, de acordo com os seguintes passos:

1. Seleção de uma população (população idosa)
2. Definição das características físico-químicas e farmacocinéticas do composto selecionado;
3. Definição do protocolo de administração do composto (administração oral – comprimidos revestidos);
4. Execução da simulação.

Através desta simulação já foi possível obter os resultados desejados como o gráfico da concentração plasmática de midazolam em função do tempo, e parâmetros farmacocinéticos tais como o tempo de semivida, a concentração máxima, e o tempo em que ocorreu a concentração máxima e a área sob a curva.

Posteriormente foi então realizada uma comparação dos resultados obtidos para a simulação 2 e simulação 3, tendo sido possível concluir acerca da apropriação da dose de midazolam na população geriátrica.

4 Resultados experimentais e discussão

4.1 Seleção das benzodiazepinas a estudar

Segundo a Norma nº 055/2011 de 27/11/2011 da Direção-Geral da Saúde para o tratamento sintomático da ansiedade e insónia com benzodiazepinas e fármacos análogos, atualizada a 21/01/2015, as benzodiazepinas com indicação no tratamento a curto prazo da insónia são (23):

- Brotizolam (Lendormin)
- Estazolam (Kainever)
- Flurazepam (Morfex)
- Loprazolam (Dormonoct)
- Lorazepam (Ansilor, Lorenin, Lersedal)
- Midazolam (Dormicum)
- Temazepam (Normison)
- Triazolam (Halcion)

Os cinco fármacos mais prescritos desta classe terapêutica são o Alprazolam, o Lorazepam, o Diazepam, o Lorazepato de Etilo e o Bromazepam, sendo estes responsáveis por mais de 85% de todas as prescrições de benzodiazepinas. Acresce que estas 5 benzodiazepinas, para além de terem sido as mais prescritas a nível nacional, foram também as mais prescritas em todas as Administrações Regionais de Saúde de Portugal Continental. (24)

Conseguiu-se notar que há diferenças relativamente à lista de benzodiazepinas usadas no tratamento a curto prazo da insónia vista anteriormente. Isto pode ser explicado pelo facto de o artigo de onde foram retiradas as 5 benzodiazepinas mais prescritas em Portugal não mencionar necessariamente apenas as benzodiazepinas prescritas em caso de insónia.

Tendo em conta isto, foi decidido que seria melhor usar outra estratégia para a escolha do fármaco a ser utilizado no estudo.

As benzodiazepinas são muito lipofílicas e a população idosa sofre um aumento da percentagem de gordura corporal total, logo estas têm tendência a se acumular no tecido adiposo em vez de serem devidamente eliminadas, podendo causar um excesso de sedação.

Assim, foi do interesse escolher a benzodiazepina mais lipofílica (da lista de benzodiazepinas a ser utilizadas no tratamento da insónia a curto prazo) para executar este trabalho.

Tabela 2. LogP das várias benzodiazepinas com indicação para tratamento da insónia a curto prazo

Substância ativa	Marca	LogP	Fonte
Estazolam	Kainever	1.72	ALOGPS (25)
Temazepam	Normison	2.16	ALOGPS (26)
Loprazolam	Dormonoct	2.80	ALOGPS (27)
Triazolam	Halcion	2.94	ALOGPS (28)
Lorazepam	Ansilor, Lorenin, Lorsedal	2.98	ALOGPS (29)
Brotizolam	Lendormin	3.28	ALOGPS (30)
Flurazepam	Morfex	3.81	ALOGPS (31)
Midazolam	Dormicum	3.89	ALOGPS (32)

Da tabela acima verifica-se que a molécula mais lipofílica (com o maior valor de logP) é o midazolam. Nesta perspetiva, optou-se por apenas modelar o perfil farmacocinético do midazolam, com ajustamento do perfil farmacocinético a dados experimentais já publicados anteriormente.

4.2 Revisão da literatura - Midazolam

Através da análise do RCM do fármaco em estudo e da base de dados Drugbank são apresentadas em seguida as propriedades do midazolam, sob a forma de comprimido revestido.

4.2.1.1 Propriedades farmacodinâmicas

O midazolam é um agente indutor do sono (efeito hipnótico e sedativo) que também possui um efeito ansiolítico, anticonvulsivante e relaxante muscular. Pertence à classe farmacológica das benzodiazepinas e é caracterizado por uma ação de início rápido e de curta duração.

Os efeitos a nível central das benzodiazepinas são mediados pelo reforço da neurotransmissão GABAérgica nas sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepinas, a afinidade do recetor do GABA para o neurotransmissor é intensificada por uma modulação alostérica positiva que resulta numa ação aumentada do GABA libertado no fluxo de iões cloreto através da membrana pós-sináptica.

4.2.1.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção do midazolam é rápida após administração oral (semivida de absorção é de 5 a 20 minutos). No entanto, devido ao efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade absoluta do midazolam oral é de apenas 30-70%.

Após uma dose única de 15mg de midazolam sob a forma de comprimidos revestidos, a concentração plasmática máxima (entre 70 a 120 ng/ml) é atingida em cerca de 1 hora (este tempo pode ser prolongado na presença de alimentos pois este diminuem a velocidade de absorção do midazolam).

Distribuição

A distribuição do midazolam pelos tecidos é muito rápida e na maioria dos casos a fase de distribuição não é evidente ou é completada essencialmente em 1 a 2 horas após administração oral. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 0,7 a 1,2 l/Kg. A percentagem de ligação do midazolam às proteínas plasmáticas é de 96-98%, sendo a ligação à albumina a predominante. O seu metabolito ativo, 1-hidroximidazolam, liga-se às proteínas plasmáticas numa extensão de 89%.

O midazolam pode atravessar a barreira placentária e entrar na circulação fetal, e também já foi detetado (em pequenas quantidades) no leite materno e no fluido cerebrospinal.

O midazolam não é um substrato para transportadores de fármacos.

Biotransformação

O midazolam é quase totalmente eliminado por biotransformação, mediada pela isoenzima CYP3A4, presente no trato gastrointestinal e no fígado.

Existem dois principais metabolitos oxidativos, o 1-hidroximidazolam (também denominado α -hidroximidazolam) e o 4-hidroximidazolam, sendo que o primeiro é o principal metabolito encontrado na urina e no plasma, é farmacologicamente ativo, e contribui significativamente (cerca de 34%) para os efeitos do midazolam oral, e o segundo corresponde apenas a cerca de 5% dos produtos do metabolismo do midazolam.

O midazolam também sofre N-glucuronidação via UGT1A4 após o processo de oxidação hepática pela isoenzima do citocromo P450.

Eliminação

De acordo com a literatura, 60 a 80% da dose é glucuronizada e excretada na urina como conjugado do 1'-hidroximidazolam. É recuperada uma quantidade inferior a 1% da dose na urina como fármaco inalterado. Para um comprimido de 15mg de midazolam, o tempo de semivida de eliminação é entre 1,5 a 2,5 horas, enquanto que do seu metabolito (farmacologicamente ativo) este tempo é inferior a 1 hora. Por isso, após administração de midazolam, a concentração do composto original e do metabolito principal diminui em paralelo.

4.2.1.3 Midazolam em populações especiais – Idosos

Em doentes idosos, com mais de 60 anos de idade, o tempo de semivida de eliminação do midazolam aumenta cerca de 2,5 vezes, e a depuração total diminui significativamente e a biodisponibilidade, por outro lado, aumenta consideravelmente. Tendo estes fatores em conta, os idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos secundários clínicos do midazolam, tais como um maior efeito sedativo, e depressão respiratória ou cardiovascular. Assim, a dose recomendada é apenas de 7,5 mg e, se necessário, deve-se ponderar uma dose ainda mais baixa.

4.3 Modelo PBPK do midazolam

4.3.1 Simulação 1 - Seleção da população

A simulação foi realizada inicialmente para um único indivíduo e posteriormente para um conjunto de indivíduos (100), ambos pertencentes à mesma população.

As características demográficas para a simulação apresentam-se na tabela.

Tabela 3. Características demográficas utilizadas na Simulação 1

Parâmetros	Individual	População
População	Europeia	Europeia
Género	Masculino	Masculino e Feminino (50/50)
Idade	30 anos	Entre 18 e 59 anos
Peso	73 kg	Entre 50 e 100 kg
Altura	176 cm	Entre 150 e 190 cm

Índice de Massa Corporal	23,57 kg/m ²	-----
Anatomia – Volumes dos órgãos	Valores por defeito do PK-Sim®	
<p>Fisiologia</p> <p><i>Fluxos sanguíneos</i></p> <p><i>GFR</i></p> <p><i>Tempo de trânsito no trato gastrointestinal</i></p> <p><i>Trato gastrointestinal – pH</i></p> <p><i>Composição dos órgãos</i></p> <p><i>pH (Plasma, intracelular, intersticial, eritrócitos, saliva)</i></p> <p><i>Hematócrito</i></p> <p><i>Fator de escala das proteínas plasmáticas</i></p>	Valores por defeito do PK-Sim®	

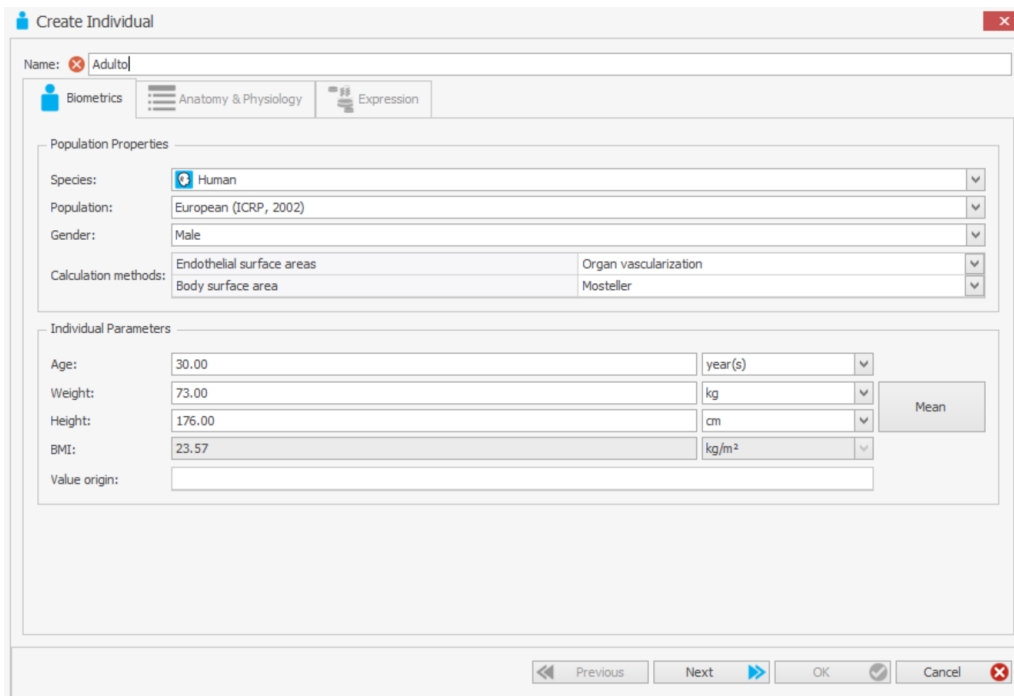


Figura 3. Criação do indivíduo “Adulto” no software PK-Sim®

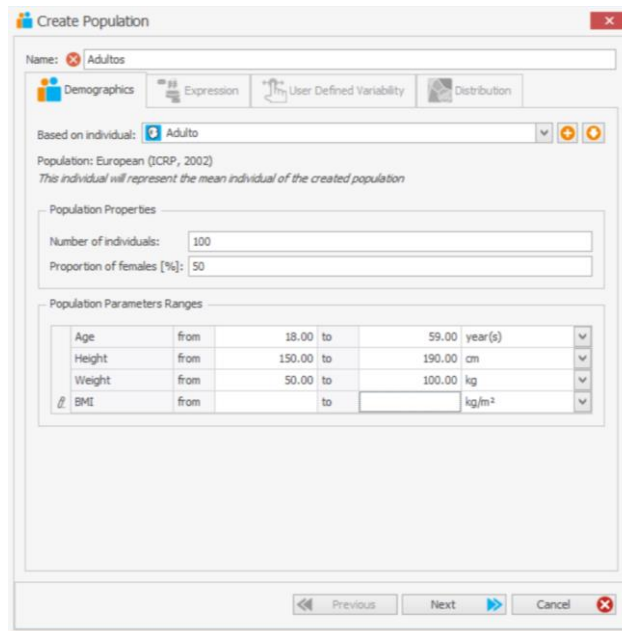


Figura 4. Criação da população “Adultos” no software PK-Sim®

4.3.2 Simulação 1 - Definição das características físico-químicas e farmacocinéticas do composto selecionado

As características físico-químicas do midazolam utilizadas para a simulação farmacocinética de base fisiológica foram obtidas principalmente a partir das seguintes fontes:

DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>)

PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Forma molecular: C₁₈H₁₃ClFN₃ (32)

Estrutura química:

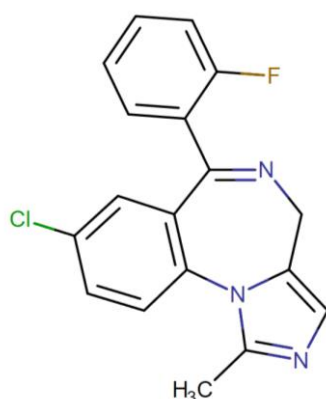


Figura 5. Estrutura química do Midazolam (32)

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica para adquirir as informações disponíveis sobre as propriedades físico-químicas do midazolam. As informações obtidas da literatura e as realmente usadas na simulação estão resumidas na tabela abaixo, e são utilizadas para a construção do modelo do composto.

Tabela 4. características físico-químicas e farmacocinéticas do midazolam

Parâmetro	Unidades	Midazolam nas simulações	Midazolam na literatura	Fontes	Descrição
MW	g/mol	325,78	325,78	(32)	Peso molecular
Fu		0,031 ^a	0,024 – 0,08	(22,32,33)	Fração livre no plasma
logP		2,89 ^a	2,7 – 4,33	(32,34,35)	Lipofilicidade
B:P		0,61 ^a	0,53 – 0,7	(36)	Razão entre a concentração de fármaco no sangue e no plasma
pKa_{acid}		6,20	6,20	(37)	Constante de dissociação do ácido
pKa_{base}		10,95	10,95	(37)	Constante de dissociação da base
Solubility [pH]	mg/mL	0,013 ^c	0,024	(38)	Solubilidade [no pH de referência: 5]
P_{pls, bc}	μm/s	8,24	8,24 ^b	PK-Sim	Permeabilidade sangue-plasma
P_{bc, pls}	μm/s	8,24	8,24 ^b	PK-Sim	Permeabilidade plasma-sangue
P_{intest}	nm/s	26,2 ^c	369	(39)	Permeabilidade intestinal

CYP3A4 K_M	μmol/L	4	2,7	(40)	Constante de Michaelis-Menten
CYP3A4 k_{cat}	1/min	8,76	1,96	(41)	Número de renovação da CYP3A4
UGT1A4 K_M	μmol/L	37,80	37,80	(42)	Constante de Michaelis-Menten
UGT1A4 k_{cat}	μmol/L	3,59	3,59	(43,44)	Número de renovação da UGT1A4

^a Valor otimizado pela média dos valores da literatura mínimo e máximo

^b Valor calculado com o software PK-Sim®

^c Valor otimizado sem ter por base a médio dos valores da literatura

Em meio aquoso ácido, a molécula existe na forma ionizada, sendo hidrossolúvel. A solubilidade do midazolam aumenta drasticamente em meio ácido devido à ionização da molécula. (45) Em pH fisiológico, a molécula torna-se num anel imidazólico não-ionizado e mais de 90% da molécula está na forma lipossolúvel, o que explica seu rápido início de ação. (46,47) A lipossolubilidade do midazolam permite a sua rápida absorção no trato gastrointestinal e a rápida penetração no tecido cerebral. (47)

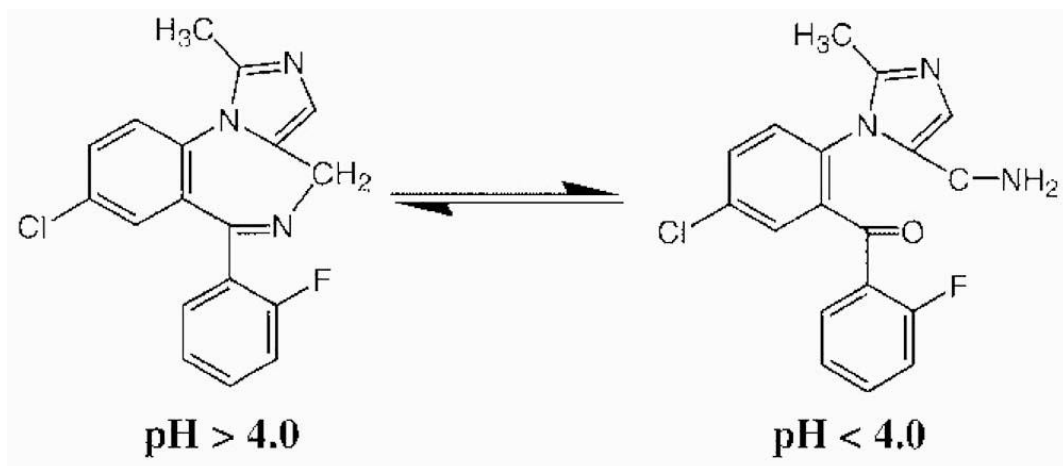


Figura 6. Molécula de midazolam na forma ionizada e não-ionizada (46)

Metabolitos ativos: O 1-hidroximidazolam (também denominado α -hidroximidazolam) é o principal metabolito ativo encontrado na urina e no plasma, e contribui significativamente (cerca de 34%) para os efeitos do midazolam oral. (48)

Enzimas envolvidas na metabolização: O midazolam é metabolizado quase exclusivamente pela CYP3A4. (48) Também é metabolizado pela UDP-glucuronosiltransferase 1-4.

4.3.3 Simulação 1 - Definição da formulação e do protocolo de administração do composto

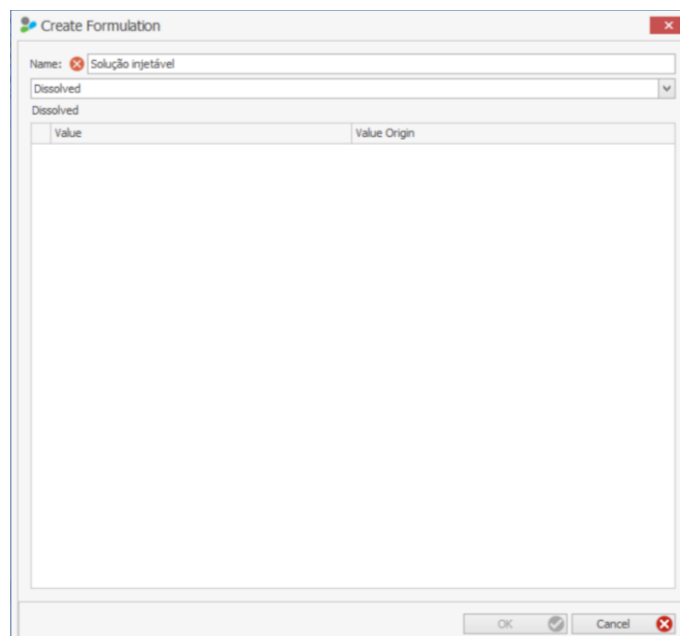


Figura 7. Criação da formulação "Solução injetável" no software PK-Sim®

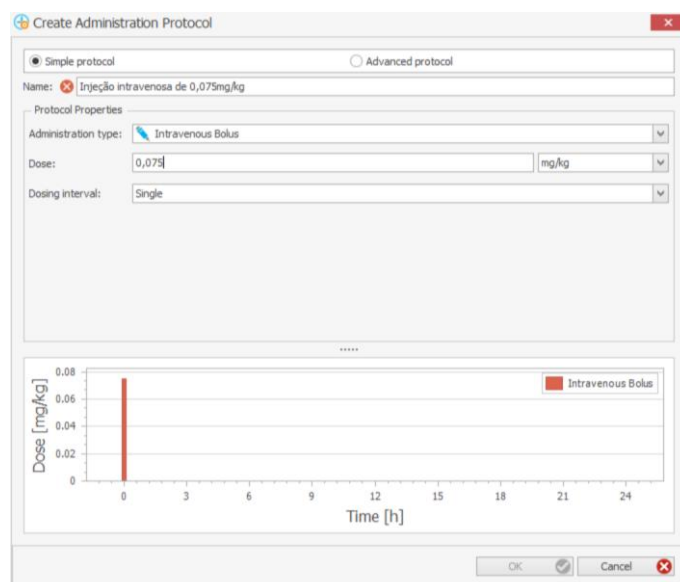


Figura 8. Criação do protocolo de administração "Injeção Intravenosa de 0,075 mg/kg" no software PK-Sim®

4.3.4 Simulação 1 – Execução da simulação

Na Simulação 1 assumiu-se que o midazolam é administrado na forma de maleato de midazolam e por bólus intravenoso. Assumiu-se também a administração de uma dose única de 0,075mg/kg.

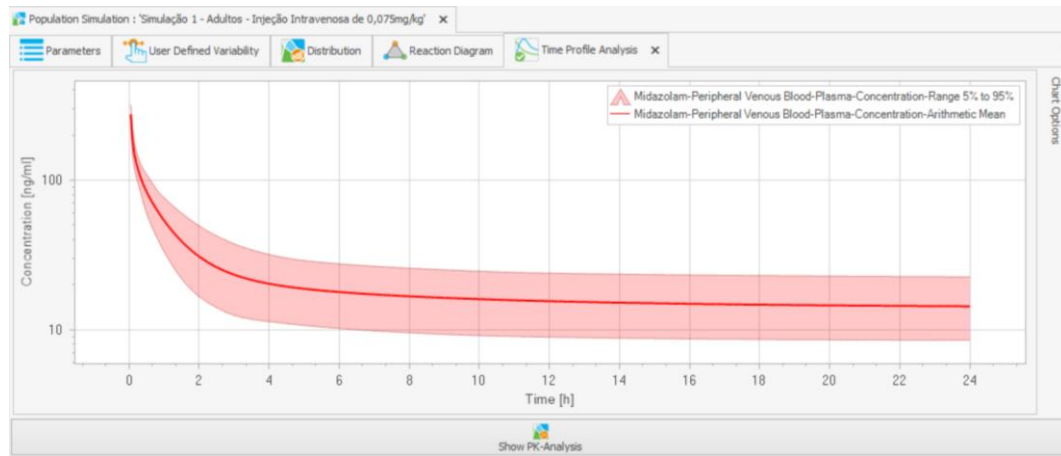


Figura 9. Execução da "Simulação 1 - Adultos - Injeção intravenosa de 0,075 mg/kg" no software PK-Sim®

O perfil de concentração plasmática descrito na literatura (22) após administração intravenosa foi digitalizado por forma a se obter os valores numéricos de concentração. Para tal foi utilizada a seguinte hiperligação: <https://apps.automeris.io/wpd/>

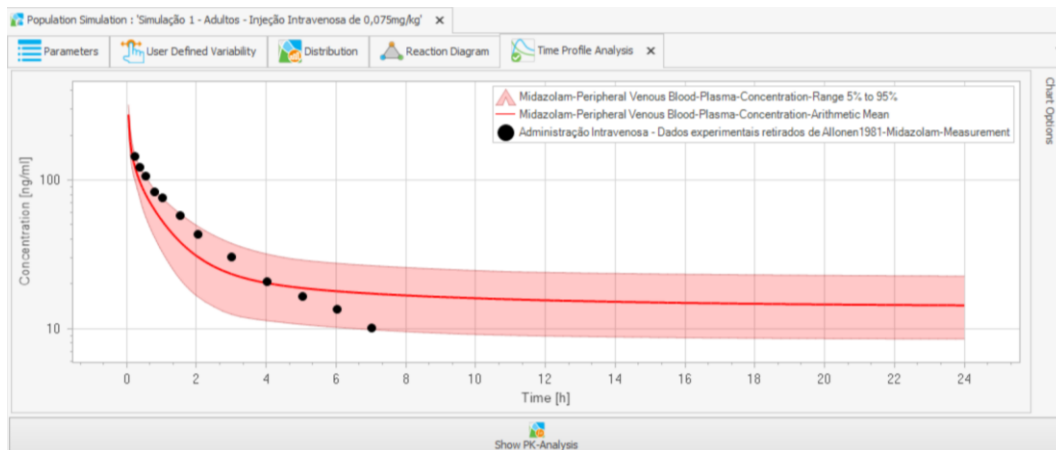


Figura 10. Comparação dos resultados da Simulação 1 com os dados descritos na literatura, no software PK-Sim®

Estes resultaram da otimização do modelo PBPK para o midazolam. A partir da inspeção visual do perfil simulado de PBPK para uma formulação de solução injetável por bólus intravenoso em uma população adulta, pode-se concluir que o intervalo de concentrações esperado a partir do modelo de PBPK inclui o perfil médio observado, pelo que se considera que o modelo poderá ser utilizado nos passos seguintes do projeto. A aparente falta de ajuste do perfil simulado após $t=5h$ aos dados originais pode ser considerada sem importância, considerando que os valores de concentração plasmática são mais baixos após este tempo. Também podemos notar que o tempo de semivida se encontra muito aumentado (tempo de semi-vida = 232,33h), mas não foi possível encontrar o motivo para tal estar a acontecer. Sendo assim, prosseguiu-se com as simulações.

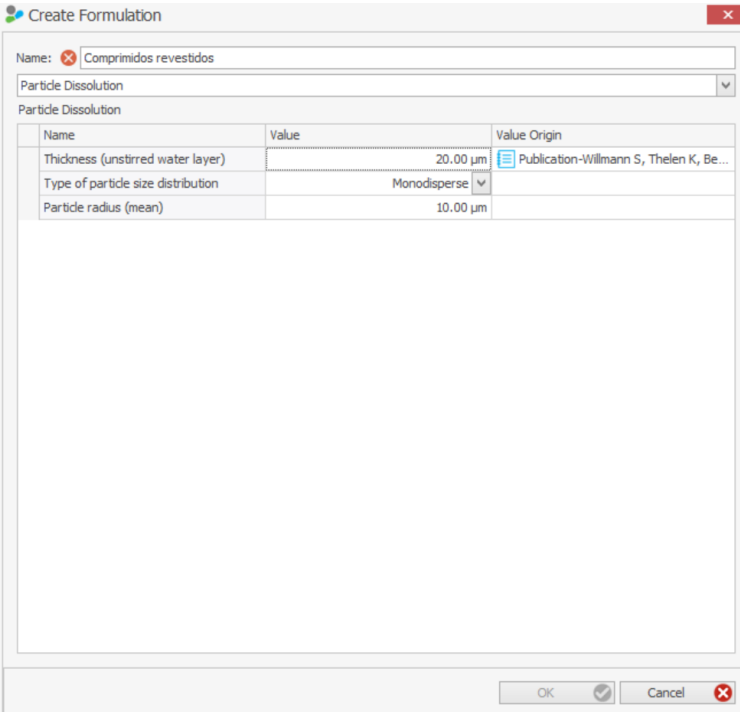
4.3.5 Simulação 2 - Seleção da população

Para a Simulação 2 foi utilizada a mesma população criada para a Simulação 1: “Adultos”.

4.3.6 Simulação 2 - Definição das características físico-químicas e farmacocinéticas do composto selecionado

Para a Simulação 2 foi utilizado o mesmo composto utilizado para a Simulação 2: “Midazolam”.

4.3.7 Simulação 2 - Definição da formulação e do protocolo de administração do composto



The screenshot shows the 'Create Formulation' dialog box in the PK-Sim software. The 'Name' field contains 'Comprimidos revestidos'. Below it, the 'Particle Dissolution' section is expanded, showing a table with the following parameters:

Name	Value	Value Origin
Thickness (unstirred water layer)	20.00 µm	Publication-Willmann S, Thelen K, Be...
Type of particle size distribution	Monodisperse	
Particle radius (mean)	10.00 µm	

At the bottom of the dialog, there are 'OK', 'Cancel', and a close button (X).

Figura 11. Criação da formulação "Comprimidos revestidos" no software PK-Sim®

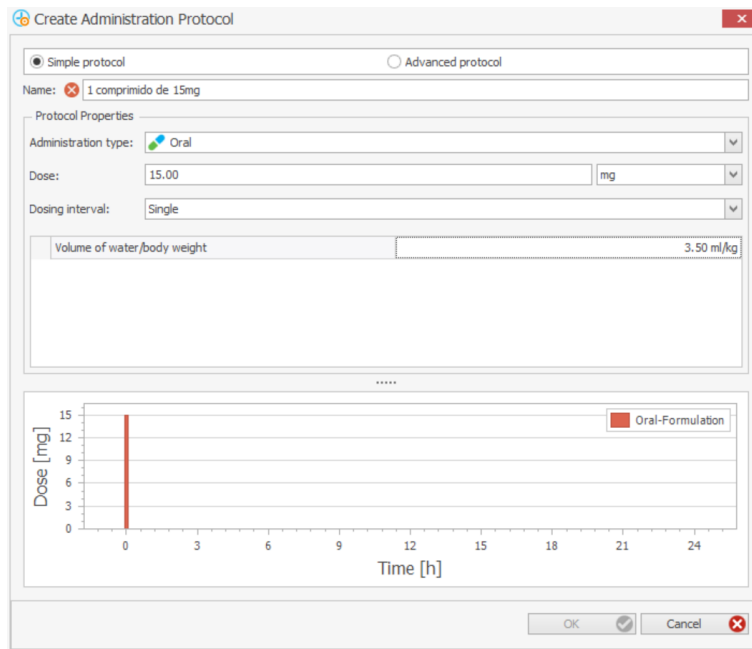


Figura 12. Criação do protocolo de administração "1 comprimido de 15 mg" no software PK-Sim®

4.3.8 Simulação 2 - Execução da simulação

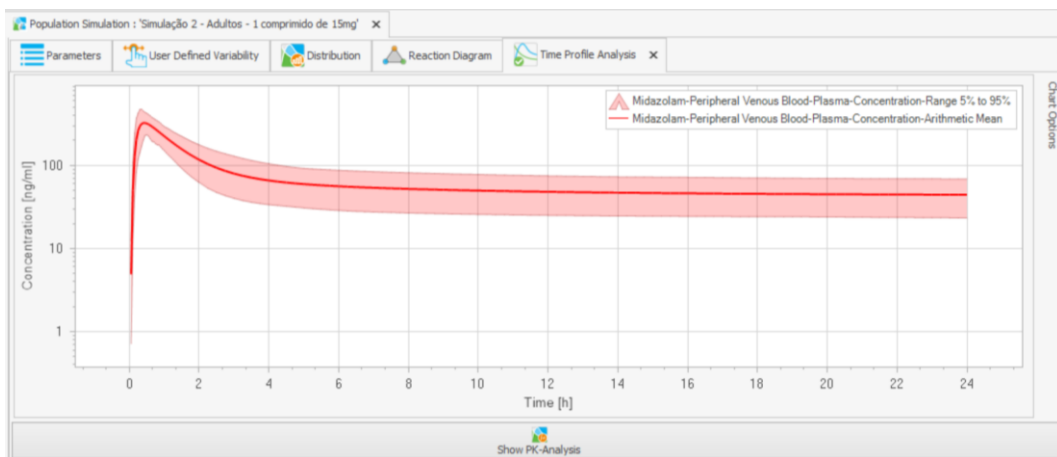


Figura 13. Execução da "Simulação 2 - Adultos – 1 comprimido de 15mg" no software PK-Sim®

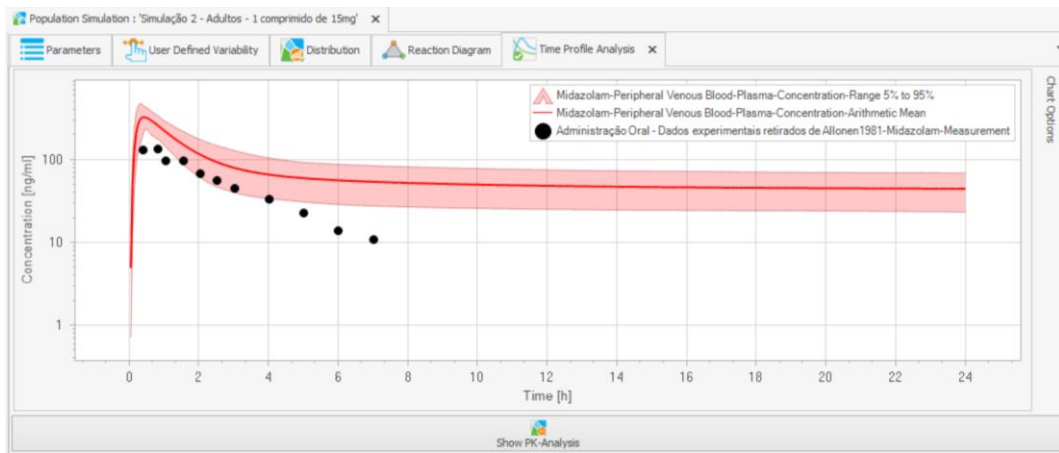


Figura 14. Comparação dos resultados da Simulação 2 com os dados encontrados na literatura, no software PK-Sim®

A partir da inspeção visual do perfil simulado de PBPK para uma formulação de comprimidos revestidos de 15mg de midazolam, em uma população adulta, pode-se concluir que o modelo de PBPK foi, novamente, capaz de descrever aproximadamente o perfil médio de concentração plasmática de midazolam descrito na literatura (22). Existe, no entanto, uma falta de ajuste do perfil simulado no t_{max} e após $t=5h$, este último causado pelo elevado tempo de semivida (223,84h).

4.3.9 Simulação 3 - Seleção da população

A simulação foi realizada inicialmente para um único indivíduo e posteriormente para um conjunto de indivíduos (100), ambos pertencentes à mesma população.

As características demográficas para a simulação apresentam-se na tabela seguinte:

Tabela 5. Características demográficas utilizadas na Simulação 3

Parâmetros	Individual	População
População	Europeia	Europeia
Gênero	Masculino	Masculino e Feminino (50/50)
Idade	80 anos	Entre 60 e 100 anos
Peso	68,13 kg	Entre 50 e 100 kg
Altura	165,48 cm	Entre 150 e 190 cm
Índice de Massa Corporal	24,88 kg/m ²	-----
Anatomia – Volumes dos órgãos	Valores por defeito do PK-Sim®	
Fisiologia <i>Fluxos sanguíneos</i> <i>GFR</i> <i>Tempo de trânsito no trato gastrointestinal</i> <i>Trato gastrointestinal – pH</i> <i>Composição dos órgãos</i> <i>pH (Plasma, intracelular, intersticial, eritrócitos, saliva)</i> <i>Hematócrito</i> <i>Fator de escala das proteínas plasmáticas</i>	Valores por defeito do PK-Sim®	

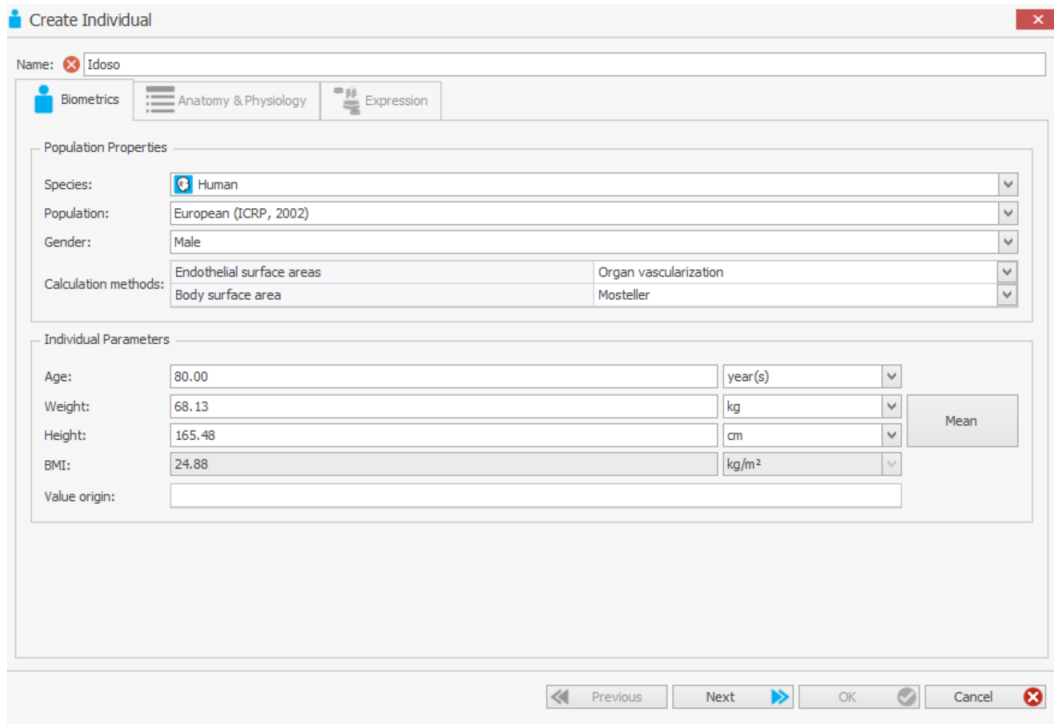


Figura 15. Criação do indivíduo "Idoso" no software PK-Sim®

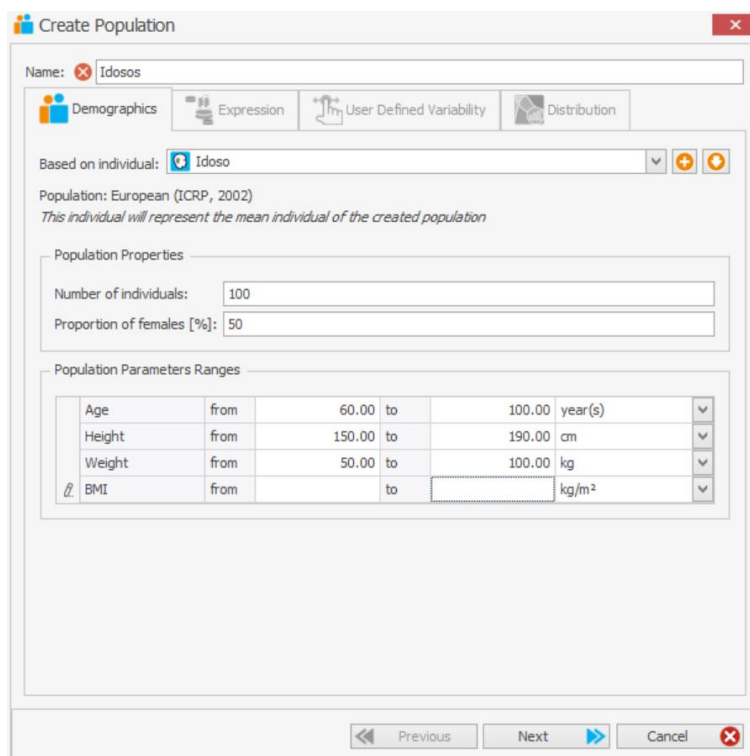


Figura 16. Criação da população "Idosos" no software PK-Sim®

4.3.10 Simulação 3 - Definição das características físico-químicas e farmacocinéticas do composto selecionado

Para a Simulação 3 foi utilizado o mesmo composto criado para as Simulações 1 e 2: “Midazolam”.

4.3.11 Simulação 3 - Definição da formulação e do protocolo de administração do composto

A formulação e o protocolo de administração do composto utilizado na Simulação 3 foi o mesmo utilizado para a Simulação 2: “Comprimidos revestidos” e “1 comprimido de 15mg”, respectivamente.

4.3.12 Simulação 3 - Execução da simulação

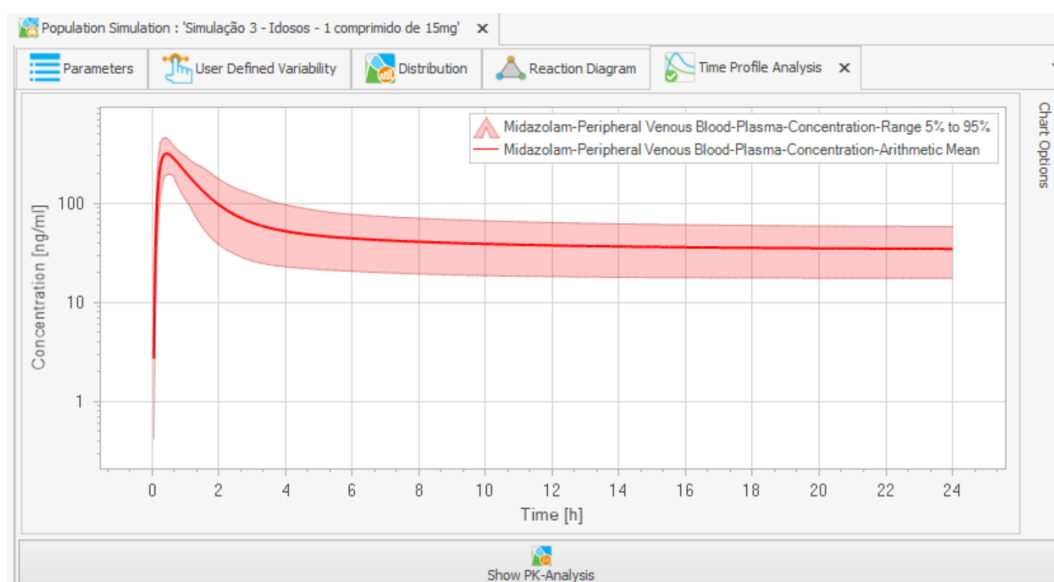


Figura 17. Execução da "Simulação 3 - Idosos - 1 comprimido de 15mg" no software PK-Sim®

Neste caso não temos dados observados na literatura com os quais comparar o perfil simulado obtido, por isso vamos passar para a comparação da Simulação 2 com a Simulação 3.

4.3.13 Comparação da Simulação 2 com a Simulação 3

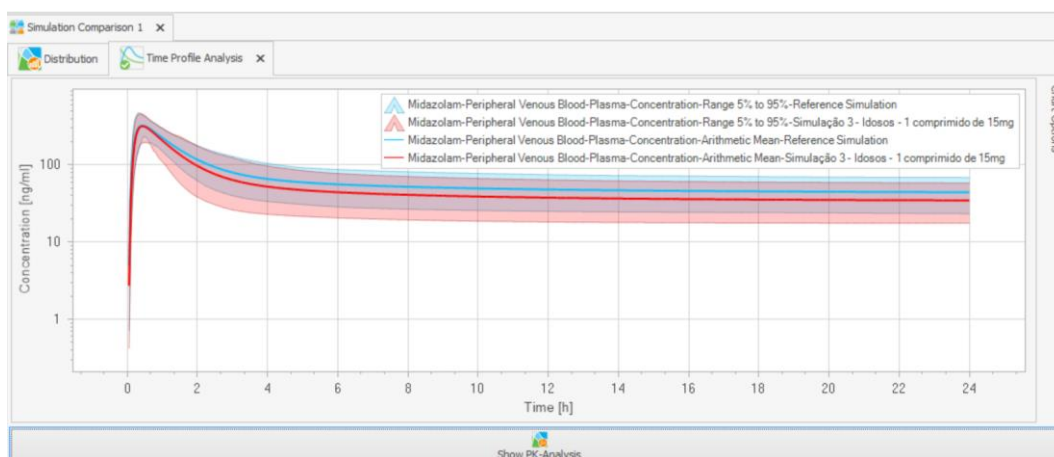


Figura 18. Execução da Comparação entre a Simulação 2 e a Simulação 3 no software PK-Sim®

A simulação de referência é a Simulação 2.

Tabela 6. Parâmetros farmacocinéticos obtidos nas Simulações 2 e 3

Parâmetros	População Adulta	População Idosa
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	1548,63 ng h ml ⁻¹	1273,53 ng h ml ⁻¹
t_{1/2} (h)	223,84 h	245,66 h
C_{max} (ng/ml)	325,24 ng/ml	319,65 ng/ml
T_{máx} (h)	0,45 h	0,45h

A partir da inspeção visual da comparação entre o perfil simulado de PBPK para uma formulação de comprimidos revestidos de 15mg de midazolam, em uma população

adulta, e o perfil simulado de PBPK para uma formulação de comprimidos revestidos de 15mg de midazolam, em uma população idosa, pode-se concluir que, tal como se esperava, o tempo de semivida aumentou na população idosa. No entanto, não apenas aumentou 1,10 vezes, quando se esperava que aumentasse cerca de 2,5 vezes, o que ficou muito aquém das expectativas. Este valor poderá ser explicado pela possibilidade de o software ser insensível ao envelhecimento da população, sendo que foi usada a mesma capacidade metabólica no modelo.

5 Conclusões

Atualmente o envelhecimento populacional é uma realidade que se estende à maioria dos países desenvolvidos e que tem um forte impacto a nível individual. As alterações fisiológicas que ocorrem na idade geriátrica têm implicações na farmacodinâmica e na farmacocinética de muitos fármacos.

Uma das classes farmacológicas mais afetadas é a classe das benzodiazepinas pois, sendo muito lipofílicas, acabam por ter um tempo de semivida de eliminação maior nesta população.

O principal objetivo deste trabalho de campo era verificar se a dose recomendada de midazolam preconizada para indução do sono num adulto deveria ser mantida num idoso ou, como suspeitávamos, diminuída.

Após criação de um modelo PBPK e comparação entre o perfil simulado para uma formulação de comprimidos revestidos de 15mg de midazolam em uma população adulta e em uma população idosa, conseguimos confirmar que o tempo de semivida de eliminação ficava, de facto aumentado, no entanto não aumentou para o valor esperado devido a um desajuste dos parâmetros do modelo.

De qualquer das formas, ficou confirmado que se deveria considerar uma dose mais reduzida para a população idosa idoso, quando comparando a uma população adulta.

Referências Bibliográficas

1. EUPATI Toolbox [Internet]. 2015 [citado 30 de Junho de 2023]. Princípios chave da farmacologia. Disponível em: <https://toolbox.eupati.eu/resources/principios-chave-da-farmacologia/?lang=pt-pt>
2. Currie GM. Pharmacology, part 1: Introduction to pharmacology and pharmacodynamics. J Nucl Med Technol. 1 de Junho de 2018;46(2):81–6.
3. Lemos M. Tua Saúde. [citado 28 de Junho de 2023]. Farmacocinética e farmacodinâmica: o que é e quais as diferenças. Disponível em: <https://www.tuasaude.com/farmacocinetica-e-farmacodinamica/#themeMenu>
4. Whalen K, Finkel R, Panavelil T. Farmacologia Ilustrada. 6ª. ARTMED, editor. 2016.
5. Farinde A. Manuais MSD edição para profissionais. 2023 [citado 30 de Junho de 2023]. Visão geral da farmacodinâmica. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/farmacologia-cl%C3%ADnica/farmacodin%C3%A2mica>
6. Soares MA. Medicamentos não prescritos: aconselhamento farmacêutico. Lisboa: Associação Nacional das Farmácias; 2002.
7. Tavares LC. QSAR: A ABORDAGEM DE HANSCH. Vol. 27, Quim. Nova. 2004.
8. Le J. Manuais MSD edição para profissionais. 2023 [citado 30 de Junho de 2023]. Visão geral da farmacocinética. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/farmacologia-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/vis%C3%A3o-geral-da-farmacocin%C3%A9tica>
9. Kok-Yong S, Lawrence L. Drug Distribution and Drug Elimination. Em: Basic Pharmacokinetic Concepts and Some Clinical Applications. InTech; 2015.
10. Ito S. Biotransformation. Vol. 96, Clinical Pharmacology and Therapeutics. Nature Publishing Group; 2014. p. 281–3.

11. Abet V, Filace F, Recio J, Alvarez-Builla J, Burgos C. Prodrug approach: An overview of recent cases. Vol. 127, European Journal of Medicinal Chemistry. Elsevier Masson SAS; 2017. p. 810–27.
12. Le J. MSD Manuals. 2022 [citado 3 de Julho de 2023]. Eliminação de medicamentos. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/medicamentos/administra%C3%A7%C3%A3o-de-medicamentos-e-farmacocin%C3%A9tica/elimina%C3%A7%C3%A3o-de-medicamentos>
13. Envelhecimento - Nações Unidas - ONU Portugal [Internet]. [citado 17 de Junho de 2023]. Disponível em: <https://unric.org/pt/envelhecimento/>
14. Eurostat [Internet]. 2021 [citado 17 de Junho de 2023]. More than a fifth of the EU population are aged 65 or over. Disponível em: <https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-eurostat-news/-/ddn-20210316-1>
15. Projeções de População Residente – 2018-2080 [Internet]. 2020 [citado 25 de Junho de 2023]. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=406534255&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt
16. Rommel Almeida Fchine B. O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. Inter Science Place. 13 de Fevereiro de 2012;1(20):106–32.
17. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Michael Posey L. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach Seventh Edition.
18. Freitas H, Cabral A. Trofa Saúde. 2018 [citado 27 de Junho de 2023]. Polimedicação no idoso. Disponível em: <https://www.trofasaude.pt/artigos/polimedicacao-no-idoso/>
19. Távora C, Silva J, Alves M, Fonseca T, Paiva T. Management of Insomnia in Hospitalized Elderly Patients. Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna [Internet]. 2022;29(3):215–20. Disponível em: <https://doi.org/10.24950/rspmi.458>
20. Serra J. Terapêutica farmacológica da insónia. 2006.
21. Open Systems Pharmacology [Internet]. [citado 3 de Julho de 2023]. Open Systems Pharmacology - Quick Guide. Disponível em: <https://docs.open->

- systems-pharmacology.org/working-with-pk-sim/pk-sim-documentation/pk-sim-quick-guide
22. Allonen H, Ziegler G, Klotz U, Fischer M. Midazolam kinetics. 1981.
 23. George F. Tratamento sintomático da ansiedade e insónia com benzodiazepinas e fármacos análogos [Internet]. 2011 [citado 18 de Junho de 2023]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/12/27/tratamento-sintomatico-da-ansiedade-e-insonia-com-benzodiazepinas-e-farmacos-analogos/>
 24. Tavares AB, Placido AI, Rodrigues DA, Morgado M, Figueiras A, Herdeiro MT, et al. Trends and Geographic Variabilities in Benzodiazepines Prescription in Primary Care to Older Adults: A 3-Year Population-Based Ecological Study in Portugal. *Healthcare (Switzerland)*. 1 de Julho de 2022;10(7).
 25. DrugBank Online [Internet]. 2021 [citado 28 de Junho de 2023]. Estazolam: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01215>
 26. DrugBank Online [Internet]. 2023 [citado 28 de Junho de 2023]. Temazepam: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00231>
 27. DrugBank Online [Internet]. 2021 [citado 28 de Junho de 2023]. Loprazolam: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13643>
 28. DrugBank Online [Internet]. 2023 [citado 28 de Junho de 2023]. Triazolam: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00897>
 29. DrugBank Online [Internet]. 2023 [citado 28 de Junho de 2023]. Lorazepam: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00186>
 30. DrugBank Online [Internet]. 2021 [citado 28 de Junho de 2023]. Brotizolam: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09017>

31. DrugBank Online [Internet]. 2023 [citado 28 de Junho de 2023]. Flurazepam: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00690>
32. DrugBank Online [Internet]. 2023 [citado 23 de Junho de 2023]. Midazolam: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00683>
33. Quinney SK, Haehner BD, Rhoades MB, Lin Z, Gorski JC, Hall SD. Interaction between midazolam and clarithromycin in the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. Janeiro de 2008;65(1):98–109.
34. Arellano C, Philibert C, Vachoux C, Woodley J, Houin G. The metabolism of midazolam and comparison with other CYP enzyme substrates during intestinal absorption: in vitro studies with rat everted gut sacs. Vol. 10, *J Pharm Pharmaceut Sci* (www.cspsCanada.org). 2007.
35. Mulla H, Pharm MRS, McCormack P, Lawson G, Firmin RK, Upton DR. Pharmacokinetics of Midazolam in Neonates Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation [Internet]. Vol. 99, *Anesthesiology*. 2003. Disponível em: www.anesthesiology.org.
36. Heizmann P, Eckert M, Ziegler W. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;16(1 S):43S-49S.
37. Walser A, E. Benjamim L, Flynn T, Mason C, Schwartz R, Fryer RI. Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines - Synthesis and Reactions of Imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepines. 1977.
38. Baneyx G, Parrott N, Heikkinen AT, Caruso A. Application of PBPK modeling to predict human intestinal metabolism of CYP3A substrates Application of PBPK modeling to predict human intestinal metabolism of CYP3A substrates- An evaluation and case study using GastroPlus™. 2012; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2012.06.013>
39. Loftsson T, Hreinsdóttir D. Determination of Aqueous Solubility by Heating and Equilibration: A Technical Note [Internet]. 2006. Disponível em: <http://www.aapspharmscitech.org>

40. Gertz M, Harrison A, Houston JB, Galetin A. Prediction of human intestinal first-pass metabolism of 25 CYP3A substrates from in vitro clearance and permeability data. *Drug Metabolism and Disposition*. 2010;38(7):1147–58.
41. Galetin A, Brown C, Hallifax D, Ito K, Houston JB. Utility of recombinant enzyme kinetics in prediction of human clearance: Impact of variability, CYP3A5, and CYP2C19 on CYP3A4 probe substrates. *Drug Metabolism and Disposition*. Dezembro de 2004;32(12):1411–20.
42. Klieber S, Hugla S, Ngo R, Arabeyre-Fabre C, Meunier V, Sadoun F, et al. Contribution of the N-glucuronidation pathway to the overall in vitro metabolic clearance of midazolam in humans. *Drug Metabolism and Disposition*. Maio de 2008;36(5):851–62.
43. Hyland R, Osborne T, Payne A, Kempshall S, Logan YR, Ezzeddine K, et al. In vitro and in vivo glucuronidation of midazolam in humans. *Br J Clin Pharmacol*. Abril de 2009;67(4):445–54.
44. Hohmann N, Kocheise F, Carls A, Burhenne J, Haefeli WE, Mikus G. Midazolam microdose to determine systemic and pre-systemic metabolic CYP3A activity in humans. *Br J Clin Pharmacol*. 1 de Fevereiro de 2015;79(2):278–85.
45. Andersin R. Solubility and acid-base behaviour of midazolam in media of different pH, studied by ultraviolet spectrophotometry with multicomponent software. Vol. 9, *Journal of Pharmaceutical & Bmmedical Analysis*. 1991.
46. Lupton T, Pratt O. *Intravenous Drugs used for the induction of anaesthesia*. Salford; 2008.
47. Gonçalves F. Midazolam [Internet]. 2019 [citado 22 de Junho de 2023]. Disponível em: <https://medicinapaliativa.pt/Blog/Detail/115>
48. Resumo Características do Medicamento: Dormicum 15mg [Internet]. [citado 23 de Junho de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>